

## 論 文 要 旨

氏 名	天本 晋輔
タイトル (日英併記)	<b>Zoledronate and lipopolysaccharide suppress osteoblast differentiation through downregulating phosphorylation of Smad in pre-osteoblastic MC3T3-E1 cells.</b> (ゾレドロン酸とリポ多糖が前骨芽細胞様細胞である MC3T3-E1 細胞において Smad のリン酸化を減少させることによって骨芽細胞分化を抑制する.)
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>【目的】 ビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ)は難治性なものもあり、治療方法がないことが深刻な問題であり、その病因は未だ明らかになっていない。われわれは過去に、細菌感染やリポ多糖 (LPS)の投与がラットにおいて BRONJ を誘発し、骨壊死を悪化させることを <i>in vivo</i> で報告してきた。そこで、BRONJ 発症メカニズムの詳細を明らかにするために、<i>in vitro</i> において LPS と zoledronate (ZOL)の共刺激が前骨芽細胞様細胞の MC3T3-E1 細胞の分化における影響について検討した。</p> <p>【方法】 MC3T3-E1 細胞を培養時間と ZOL 単独, LPS 単独, LPS と ZOL の共刺激のそれぞれの至適濃度で細胞を処理し、細胞増殖は WST-8 アッセイを用いて計測した。骨芽細胞分化は alkaline phosphatase (ALP)染色と ALP 活性, アリザリンレッド S 染色で評価した。骨芽細胞の分化マーカーである <i>runt-related transcription factor 2 (Runx2)</i>, <i>type 1 collagen (Coll1)</i>, <i>ALP</i>, <i>bone sialoprotein (BSP)</i>の発現はリアルタイム RT-PCR を用いて測定した。また、ウェスタンブロッティング法を用いて、Smad1 / 5 / 8 のリン酸化と BMP2 のタンパク発現を検討した。</p> <p>【結果】 LPS と ZOL の共刺激は骨芽細胞分化の初期の段階から LPS や ZOL を単独で刺激するよりも、ALP 活性や ALP 染色を抑制し石灰化が抑制された。また、LPS と ZOL の共刺激は LPS や ZOL の単独刺激より <i>Runx2</i>, <i>Coll1</i>, <i>ALP</i>, <i>BSP</i>の発現を抑制し、Smad1 / 5 / 8 のリン酸化や bone morphogenetic protein 2 (BMP2)のタンパク発現も同様に抑制した。</p> <p>【結論】 本研究より、BMP2 / Smad シグナル介して、骨芽細胞分化において ZOL と LPS が抑制的に働くことを示した。この結果は ZOL の治療を受けている患者の口腔内で、口腔内細菌が産生する LPS と露出した骨周囲から溶出した ZOL の影響によって、骨芽細胞分化を抑制している可能性が示唆された。</p>	